

# Solid oral dosage forms with sustained drug release and high mechanical stability

<b>Publication number:</b>	EP1138321 (A2)	<b>Also published as:</b>	
<b>Publication date:</b>	2001-10-04		EP1138321 (A3)
<b>Inventor(s):</b>	KOLTER KARL DR [DE]; SCHOENHERR MICHAEL DR [DE]; ASCHERL HERMANN [DE] +		EP1138321 (B1)
<b>Applicant(s):</b>	BASF AG [DE] +		US2001038852 (A1)
<b>Classification:</b>			JP2001278813 (A)
<b>- international:</b>	<b>A61K47/06; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/24; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61P3/02; A61K47/06; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/24; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/22</b>		DE10015479 (A1)
<b>- European:</b>	A61K9/20H6B		CN1316242 (A)
<b>Application number:</b>	EP20010105547 20010306		CN1213738 (C)
<b>Priority number(s):</b>	DE20001015479 20000329		AT350018 (T)
		<< less	
		<b>Cited documents:</b>	
			EP1138320 (A2)
			EP0231826 (A2)
			EP0575930 (A1)
			DE19709663 (A1)
			US3458622 (A)

## Abstract of EP 1138321 (A2)

Die vorliegende Erfindung betrifft orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität, enthaltend a) einen oder mehrere Wirkstoffe, b) eine formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusatzstoffe, d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffe, sowie deren Verwendung und Herstellung.

.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**04.10.2001 Patentblatt 2001/40**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/22**

(21) Anmeldenummer: **01105547.2**

(22) Anmeldetag: **06.03.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: **29.03.2000 DE 10015479**

(71) Anmelder: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Kolter, Karl, Dr.**  
**67117 Limburgerhof (DE)**  
• **Schönherr, Michael, Dr.**  
**67227 Frankenthal (DE)**  
• **Ascherl, Hermann**  
**67246 Dirmstein (DE)**

(54) **Feste orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität, enthaltend

a) einen oder mehrere Wirkstoffe

b) eine formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon

c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusatzstoffe

d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffe, sowie deren Verwendung und Herstellung.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft feste orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität, enthaltend neben einer vorformulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon noch weitere wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe.

**[0002]** Retardierte Darreichungsformen gewinnen eine immer größere Bedeutung, zum einen, weil die Verabreichungshäufigkeit reduziert werden kann und zum anderen, weil sie zu einer Reduzierung der Blutspiegelschwankungen führen. Der kleinere maximale Blutspiegel kann die Schwere von dosisabhängigen Nebenwirkungen verringern und so beispielsweise bei Arzneimitteln die Verträglichkeit verbessern. Die größere minimale Plasmakonzentration erhöht die Wirksamkeit besonders von Wirkstoffen, bei denen eine bestimmte Konzentrationsschwelle nicht unterschritten werden sollte.

**[0003]** Die gewünschte protahiert-kontrollierte Wirkstofffreigabe kann durch die Einbettung des Wirkstoffes in eine inerte Matrix erfolgen. Solche (Retard-)Matrixtabletten werden in der Regel durch Direktverpressung der entsprechenden Pulvermischung oder durch vorgeschaltete Granulation mit anschließender Komprimierung hergestellt. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung einzeldosierter fester Matrix-Formlinge bietet das Extrusionsverfahren. Nach dem Verpressen oder Extrudieren bildet die Plastmasse ("Matrixretardierungsmittel") den porösen zusammenhängenden Gerüstkörper in dem der (die) Wirkstoff(e) homogen verteilt vorliegen. An die dafür geeigneten Gerüstbildner ("Matrixretardierungsmittel") stellt man die für die entsprechende Verarbeitungstechnologie (v.a. Direkttablettierung) notwendigen physikalisch-chemischen Anforderungen, u.a. gute Fließfähigkeit und gute Verpreßbarkeit.

**[0004]** Das Verfahren der Direkttablettierung stellt einen vergleichsweise einfachen, preiswerten und zeitsparenden Prozeß insbesondere bei der Arzneiformherstellung dar und bietet dadurch der pharmazeutischen Industrie viele Vorteile. Zudem lassen sich durch die Direkttablettierung auch hitze- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe verarbeiten.

**[0005]** Generelle Anforderungen an einen Hilfsstoff für die Herstellung von direkttablettierbaren Retardmatrixtabletten sind demnach:

- gute Fließfähigkeit
- hohe plastische Verformbarkeit
- geringe Entmischungstendenz in der Tablettiermischung
- Ausbildung einer ausreichend mechanisch stabilen Matrix für Lagerung, Transport und Anwendung
- gutes Retardierungspotential
- Retardierung unabhängig von pH-Wert, Ionenstärke, mechanischer Beanspruchung
- inertes Verhalten gegenüber sämtlichen Wirkstoffen

**[0006]** Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel®), der bisher am häufigsten für Matrixtabletten eingesetzte Hilfsstoff, zeigt den deutlichen Nachteil einer schlechten Fließfähigkeit, einer niedrigen Plastizität und einer schlechten Verpreßbarkeit.

**[0007]** Andere zur Matrixretardierung übliche Hilfsstoffe sind z.B. Hydroxypropylcellulose, Xanthan und Alginsäure. Insgesamt sind bei Einsatz der bisher zur Matrixretardierung üblichen Hilfsstoffe folgende Probleme offensichtlich:

- schlechte Fließfähigkeit
- schlechte Verpreßbarkeit
- Klebeneigung
- Ungünstige Beeinflussung des Wirkstofffreisetzungssprofils durch Einflüsse wie pH-Wert, Ionenstärke und mechanische Beanspruchung usw.
- Chargenvariabilität mit einhergehender Änderung der Produkteigenschaften insbesondere bei Produkten natürlichen Ursprungs.

**[0008]** Tabletten sollten mechanisch sehr stabil sein, weil sonst Abrieb und Bruch während der weiteren Verarbeitung, z.B. bei Coating und Verpackung, entstehen.

**[0009]** Die Beurteilung der Erosionsstabilität für Matrixretardformulierungen ist insofern von Bedeutung, da z.B. die Peristaltik des Magen- und Darmtraktes die Freigabecharakteristik maßgeblich beeinflussen kann. Gerade bei Methocel® mit quellungskontrollierter Retardierungsmatrix könnten beispielsweise durch Reibung mit Nahrungsbestandteilen die gequollenen Polymerschichten unkontrollierbar abgeschliffen werden, was einer kontrollierten Matrixretardierung widerspricht. Eine in-vitro - in-vivo Korrelation ist so äußerst fraglich.

**[0010]** Inerte Matrixbildner wie z.B. Ethylcellulose, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit® RS oder RL), Stearylalkohol und Stearinsäure zeigen ebenfalls zahlreiche Nachteile wie schlechte Fließfähigkeit, schlechte Verpreßbarkeit, Klebeneigung, Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung durch pH-Wertänderungen und Chargenvariabilität. Hinzu kommt, daß durch die hohe Lipophilie einiger dieser Stoffe Wirkstoffe in der Matrix zum Teil vollständig eingeschlossen werden, wodurch keine vollständige Freisetzung der gesamten Dosis erfolgt. Dies ist insbesondere bei der Verwendung für Arzneimittel nicht akzeptabel.

**[0011]** Die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon ist, da es sich um eine innige Verbindung eines lipophilen mit einem hydrophilen Polymer handelt, für die Retardierung besser als die oben genannten Stoffe geeignet. Solche Kombinationen sind beschrieben in US-Patent 5,490,990.

**[0012]** Arzneistoffmatrices auf Basis einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon bilden während der Magen-Darm-Passage nach und nach feine Poren, durch die der Arzneistoff langsam hinausdiffundiert. Die inerte, wirkstofffreie Hilfsstoffmatrix wird dann unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Damit geschieht die Freigabe des Wirkstoffes weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren wie Füllungsgrad des Magens, Darmmotilität usw. Die diffusionskontrollierte Freigabe aus solchen Matrices kann mathematisch mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$Q = \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} \pm (2 \cdot A \pm \varepsilon \cdot C_s) \cdot C_s \cdot \sqrt{t}}$$

**[0013]** Die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon vereint eine hohe mechanische Stabilität bei gleichzeitiger guter Retardierung. Die exzellenten Fließeigenschaften und die hohe Plastizität ermöglichen eine Verarbeitung von ansonsten kritischen Tablettmischungen. Als synthetisches Produkt entfallen selbstverständlich die Nachteile eines Naturproduktes, wie schwankende Produktqualitäten durch Chargeninhomogenität.

**[0014]** Die Einstellung der Wirkstofffreisetzung muß prinzipiell bei jedem Wirkstoff individuell erfolgen, da sie sich an den pharmakologischen, biochemischen und physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und der gewünschten Wirkdauer orientieren muß. Es ist bekannt, daß die Wirkstofffreisetzung durch eine Erhöhung oder Erniedrigung des Anteils an der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon verändert werden kann. Bei verschiedenen Wirkstoffen führt diese Variationsmöglichkeit nicht zu einem befriedigenden Ergebnis. Außerdem verändert sich dabei immer die Größe einer Tablette.

**[0015]** Bei schwerlöslichen Wirkstoffen würde eine recht geringe Menge an der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zur Retardierung ausreichen, jedoch sind die Schwankungen in der Freisetzung von Tablette zu Tablette recht groß, da der Gerüstaufbau Zufälligkeiten unterworfen ist und die mechanische Stabilität der Tablette schlecht ist. Die Einarbeitung einer größeren Menge an der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon wäre wünschenswert.

**[0016]** Bei anderen Wirkstoffen stört die etwas zu schnelle anfängliche Freisetzung, da bei nicht quellenden Gerüstmatrices die Freisetzung nach dem "Wurzel-t-Gesetz" erfolgt. Es wäre daher wünschenswert, diese schnelle anfängliche Freisetzung durch Zumischungen zur Tablettenrezeptur zu verringern, ohne daß die Vorteile der Polyvinylacetat - Polyvinylpyrrolidon - Matrix verlorengehen.

**[0017]** Bei sehr leicht wasserlöslichen Wirkstoffen ist die Freisetzung aus einer Polyvinylacetat - Polyvinylpyrrolidon - Matrix oft recht schnell, bzw. es werden große Mengen an Polyvinylacetat - Polyvinylpyrrolidon benötigt, die die Form stark vergrößern und schwer schluckbar machen. Solche Stoffe können bisher mit diesem Retardierungsmittel nur schlecht retardiert werden.

**[0018]** Möglichkeiten zur Einstellung dieser Freisetzungsprofile unter Erhalt des Gerüsts und der mechanischen Stabilität sind bisher nicht bekannt.

**[0019]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine feste orale Darreichungsform mit retardierter Wirkstofffreisetzung bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität zu entwickeln.

**[0020]** Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität enthaltend

(a) einen oder mehrere Wirkstoffe

(b) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon

(c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusatzstoffe

5 (d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffen.

**[0021]** Bevorzugt werden die Darreichungsformen für pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt. Sie können aber auch für jeden anderen Wirkstoff, bei dem eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist eingesetzt werden.

10 **[0022]** Durch den Zusatz an wasserlöslichen Polymeren oder lipophilen Zusatzstoffen kann die Freisetzung in fast beliebigen Grenzen variiert werden, bei gleichzeitig guter Fließfähigkeit der Tablettiermischung, hoher Bruchfestigkeit und niedrigem Abrieb der Tabletten. Durch den Zusatz von niedrigviskosen, nichtquellenden wasserlöslichen Polymeren, wie Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen, kann die Wirkstofffreisetzung beschleunigt werden.

15 **[0023]** Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht eingesetzt. Dies ist erforderlich bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen, wo die zum Gerüstaufbau erforderliche Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon eine zu starke Retardierung mit sich bringt. Ferner auch bei schwerlöslichen Wirkstoffen, bei denen niedrige Mengen an Retardierungsmittel zwar zu einer verzögerten Freisetzung führen, aber der Gerüstaufbau unvollständig ist, starken Schwankungen unterliegt und die mechanische Stabilität der Tabletten unzureichend ist. Dies ist insbesondere der Fall wenn der Wirkstoff schlecht preßbar ist.

20 **[0024]** Auch die schlechte Fließfähigkeit des Wirkstoffes kann dann durch die geringe Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon nicht entscheidend verbessert werden. Die Erhöhung des Anteils an Retardierungsmittel verbessert diese Eigenschaften, führt dann aber zu einer zu stark retardierten Freisetzung. Das wasserlösliche nicht quellende Polymer beschleunigt die Freisetzung und stabilisiert diese gegen äußere Einflüsse. Auch die Reproduzierbarkeit ist sehr viel besser. Die üblichen Tablettierhilfsstoffe wie Lactose, Calciumphosphate, Sorbit, Mannit, mikrokristalline Cellulose oder Stärke sind hierzu nicht oder nicht ausreichend in der Lage. Wahrscheinlich führt eine Wechselwirkung des wasserlöslichen Polymers mit einer formulierten Mischung aus den Polymeren 30 Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zu der sehr stabilen, preßdruckunabhängigen und reproduzierbaren Freisetzung. Auch die Bruchfestigkeit der Tabletten und der Abrieb zeigen ausgezeichnete Werte, oft sogar höher als ohne Zumischung wasserlöslicher Polymere.

**[0025]** Der Abrieb sollte kleiner 3 %, bevorzugt kleiner 1,5 %, besonders bevorzugt kleiner 1 % liegen.

35 **[0026]** Wasserlösliche aber quellende, hochviskose Polymere führen überraschenderweise zu einer langsameren Freisetzung. Es wäre zu erwarten gewesen, daß das inerte Gerüst durch das quellende Polymer zerstört wird und der Wirkstoff schneller freigesetzt wird. Daß dies nicht eintritt liegt wahrscheinlich an der großen Elastizität der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon. Die sich in den Poren des Gerüsts bildende hochviskose Lösung aus dem wasserlöslichen, quellenden Polymer blockiert diese und verlangsamt so die Diffusion des Wirkstoffes nach außen. Die Freisetzung ist häufig stärker verlangsamt als durch die beiden Komponenten alleine. Es ist eine synergistische Wirkung vorhanden. Hinzu kommt, daß auch die initiale Freisetzung durch eine Gelbildung an der Oberfläche reduziert wird und das Freisetzungsprofil dadurch "linearisiert" wird. Die mechanischen Eigenschaften der Tabletten bleiben auf einem sehr hohen Niveau.

40 **[0027]** Als wasserlösliche quellende Polymere können eingesetzt werden: Alginate, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan, Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, abgebaute Stärke, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere. Mögliche Salze dieser Stoffe sind ebenfalls eingeschlossen.

**[0028]** Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengewicht eingesetzt.

50 **[0029]** Eine Verstärkung der Retardwirkung kann auch durch feinteilige lipophile Zusatzstoffe erfolgen. Hierbei lagern sich diese Zusatzstoffe in die Poren und Kanäle des Gerüsts aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon und blockieren diese. Es ist wichtig, daß diese Stoffe in kleiner Korngröße eingesetzt werden, da sie in grober Form keine bzw. nur eine geringe Wirkung entfalten. Als lipophile Zusatzstoffe können sowohl Polymere als auch niedermolekulare Verbindungen verwendet werden. Bevorzugt sind allerdings die Polymere.

55 **[0030]** Zu diesen Zusatzstoffen zählen: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymere insbesondere Me-

thacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäuren wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.

**[0031]** Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht eingesetzt.

**[0032]** In den erfindungsgemäßen Zubereitungen liegt die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in Konzentrationen von 10 bis 80 %, vorzugsweise von 20 bis 60 % vor.

**[0033]** Das Verhältnis von Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in der formulierten Mischung liegt zwischen 6:4 bis 9:1. Nicht in diesem Bereich liegende Verhältnisse zeigen nicht den gewünschten Effekt in Bezug auf Retardierung und mechanische Eigenschaften.

**[0034]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen umfassen orale Darreichungsformen wie Tabletten, Extrudate, Pellets oder Granulate.

**[0035]** Sie können mittels Direktverpressung, Extrusion, Schmelzextrusion, Pelletierung oder Kompaktierung hergestellt werden.

**[0036]** Auch Trockengranulationsprozesse und Feuchtgranulationsprozesse können verwendet werden.

**[0037]** Kleinere Formlinge wie beispielsweise Pellets oder Mikrotabletten können auch in Kapseln eingebracht werden.

**[0038]** Natürlich können auch weitere übliche Tablettierhilfsstoffe beispielsweise Bindemittel, Streckmittel/Füllstoffe, Sprengmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formtrennmittel, Aromen und Süßstoffe eingesetzt werden.

**[0039]** Als Schmiermittel können Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn, sowie Magnesiumsilikat, Silikone und ähnliche verwendet werden.

**[0040]** Fließmittel können beispielsweise sein, Talk oder kolloidales Siliciumdioxid.

**[0041]** Bindemittel sind z.B. mikrokristalline Cellulose.

**[0042]** Sprengmittel können sein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke. Stabilisatoren können sein Ascorbinsäure oder Tocopherol.

**[0043]** Als Füllstoffe können z.B. anorganische Füllstoffe wie Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium, Titan- oder Calciumcarbonat, Calcium- oder Magnesiumphosphate oder organische Füllstoffe wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit zugesetzt werden.

**[0044]** Farbstoffe sind z.B. Eisenoxide, Titandioxid, Triphenylmethanfarbstoffe, Azofarbstoffe, Chinolinfarbstoffe, Indigotinfarbstoffe, Carotinoide, um die Darreichungsformen einzufärben, Opakisierungsmittel wie Titandioxid oder Talkum, um die Lichtdurchlässigkeit zu erhöhen und um Farbstoffe einzusparen.

**[0045]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können jeden Wirkstoff für den eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist enthalten.

**[0046]** Bevorzugt werden als Wirkstoffe Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente, insbesondere bevorzugt aber pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt.

**[0047]** Pharmazeutische Formulierungen der oben genannten Art können durch Verarbeiten der beanspruchten Verbindungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen nach herkömmlichen Methoden und unter Einsatz bekannter und neuer Wirkstoffe erhalten werden. Die Wirkstoffe können dabei aus jedem Indikationsgebiet kommen.

**[0048]** Als Beispiele seien hier die folgenden genannt:

**[0049]** Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsen therapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulatia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

**[0050]** Die Tablettenform kann in weiten Grenzen variiert werden. So sind gewölbte, biplane, runde, kantige Tabletten herstellbar wie auch oblong- oder football-shape-Formen. Die Größe wird nach oben limitiert durch die Schluckbarkeit nach unten durch maschinenbauliche Grenzen. Übliche Tablettengrößen liegen zwischen 1 und 16 mm, vorzugsweise zwischen 2 und 13 mm Durchmesser.

**[0051]** Daneben lassen sich auch Zwei- oder Mehrschichttabletten herstellen, bei denen eine Schicht die gesamte Dosis an Wirkstoff enthält oder zumindest sehr wirkstoffreich ist, während die andere Schicht sehr reich ist an der Kombination Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon. Dadurch kann zusätzlich die Wirkstofffreisetzung gezielt beeinflusst werden. Es ist sogar möglich, unter Verwendung von zwei oder mehreren Wirkstoffen diese mit unterschiedlichen

Geschwindigkeiten freizusetzen, indem sie völlig oder zum größten Teil getrennt in einzelne Schichten eingearbeitet werden.

**[0052]** Eine besondere Ausprägung ist die Herstellung von Manteltabletten, bei denen der Kern sehr wirkstoffreich ist bzw. sogar die Gesamtmenge an Wirkstoff enthalten kann, während die Hülle zu einem großen Teil aus der Kombination Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon besteht. Dadurch wird eine starke Retardierung erzeugt. Diese Form ist besonders für sehr leicht wasserlösliche Wirkstoffe, die stark retardiert werden sollen, geeignet.

**[0053]** Die erfindungsgemäßen Tabletten können auch durch Schmelzextrusion und anschließende Kalandrierung hergestellt werden.

**[0054]** Die Tabletten können in üblicher Weise mit einem Filmüberzug versehen werden. Dieses Coating kann wasserlöslich sein, dann dient es lediglich der Verbesserung des optischen Erscheinungsbildes bzw. der Überdeckung eines schlechten Geruches oder Geschmacks, es kann aber auch wasserunlöslich sein und dann zur weiteren Verringerung der Wirkstofffreisetzung verwendet werden. Dies ist notwendig, wenn eine sehr lange Wirkdauer angestrebt wird. Prinzipiell sind alle pharmazeutisch zugelassenen Coatingmaterialien einsetzbar, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 oder 606, Fa. Shin-Etsu), Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Ammoniomethacrylat Copolymer (USP), Methacrylsäure Copolymer Typ C (USP), Butylmethacrylat-2-dimethylaminoethylmethacrylatmethylmethacrylat-Copolymer, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon.

**[0055]** Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie jedoch darauf zu beschränken.

#### Beispiel 1

#### Coffein-Tabletten mit Copolyvidon (Kollidon® VA 64)

**[0056]** Tablettiernischung (A) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR) und 3,2 g Mg-Stearat; Tablettiernischung (B) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 80 g Kollidon® VA 64 (Copolymerisat aus Vinylacetat und Vinylpyrrolidon im Verhältnis 6:4) und 3,6 g Mg-Stearat; Tablettiernischung (C) bestehend aus 320 g Coffein und 360 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 160 g Kollidon® VA 64 und 4,2 g Mg-Stearat;

**[0057]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm -Sieb, 10-minütiges Vermischen in einem Turbulamischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

**[0058]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

Tabelle 1:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:			
Charge:	A	B	C
Coffein	160	160	160
Kollidon SR	160	160	180
Kollidon VA64	-	40	80
Mg-Stearat	1,6	2	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	325	>325
Friabilität [%]	0,01	<0,01	<0,01

## EP 1 138 321 A2

Tabelle 2

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]		
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/K.VA 64 160/40 mg [B]	K.SR/K.VA 64 160/80 mg [C]
0	0	0	0
0,5	10,9	15,2	17,5
1	16,9	21,6	22,9
1,5	20,7	25,4	28,0
2,19	24,4	29,5	32,0
3	29,7	35,2	37,8
4	33,9	38,7	41,9
6	40,3	44,8	51,7
8	46,1	51,4	61,0
12	55,8	64,4	74,3
16	64,4	72,7	83,8

**[0059]** Der Zusatz von Kollidon® VA 64 beschleunigt die Freisetzung und verbessert die mechanischen Eigenschaften.

### Beispiel 2

Coffein-Tabletten mit Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

**[0060]** Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (D) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (=Kollidon® SR), 20 g Methocel® K 100M und 3,3 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (E) bestehend aus 320 g Coffein und 20 g Methocel K 100 M und 1,7 g Mg-Stearat.

**[0061]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

**[0062]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

Tabelle 3:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:			
Charge:	A	D	E
Coffein	160	160	160
Kollidon SR	160	160	-
Methocel K100M	-	10	10
Mg-Stearat	1,6	1,65	0,85
Bruchfestigkeit [N]	295	305	132
Friabilität [%]	0,01	0,01	0,18

# EP 1 138 321 A2

Tabelle 4

Wirkstofffreisetzung [%]			
Zeit [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Methocel 160/10 mg [D]	Methocel 10 mg [E]
0	0	0	0
0,5	9,46	5,0	67,7
1	15,19	8,9	88,0
1,5	18,22	12,5	92,7
2	22,03	16,1	93,2
3	26,61	20,7	94,0
4	31,65	25,6	-
6	39,27	33,5	-
8	46,11	38,7	-
12	58,10	49,5	-
16	67,21	56,9	-

**[0063]** Schon ein geringer Zusatz von Methocel® K 100 M führt zu einer verlangsamten Freisetzung bei ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften. Tabletten nur mit 10 mg Methocel® K 100 M zeigen keine Retardwirkung.

## Beispiel 3

Diclofenac-Tabletten mit Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

**[0064]** Tablettiermischung (F) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (=Kollidon® SR), 6 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (G) bestehend aus 200 g Diclofenac und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 40 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (H) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 100 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat.

**[0065]** Tablettiermischung (I) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat.

**[0066]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (8 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Rundläuferpresse (Korsch PH 106) bei einem Preßdruck von 10kN gepreßt.

**[0067]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 16 h in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

Tabelle 5:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:				
Charge:	F	G	H	I
Diclofenac-Na	100	100	100	100
Kollidon SR	100	100	100	-
Methocel K100M	-	20	50	100
Mg-Stearat	3	3	3	3

## EP 1 138 321 A2

Tabelle 5: (fortgesetzt)

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:				
Charge:	F	G	H	I
Bruchfestigkeit [N]	218	244	270	106
Friabilität [%]	0,01	0,01	0,01	0,15

Tabelle 6

Wirkstofffreisetzung [%]				
Zeit [h]	K.SR 100 mg [F]	K.SR/Methocel 100/20 (mg) [G]	K.SR/Methocel 100/50 mg [H]	Methocel 100 mg [I]
0	0	0	0	0
0,56	5,4	5,0	3,7	33,2
1	11,5	10,8	9,2	61,5
1,5	18,8	16,1	13,8	77,9
2	27,0	21,8	17,4	87,7
3	37,0	31,7	22,5	89,0
4	49,0	42,0	31,3	92,6
6,12	74,1	63,0	41,0	95,5
8	99,8	80,0	53,3	98,3
12	98,9	92,8	67,0	97,9
16	100,0	97,4	79,8	98,5

**[0068]** Die Retardwirkung einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon läßt sich durch Methocel® K 100 M steigern, obwohl Methocel® alleine nahezu keine Retardwirkung auf Diclofenac besitzt. Die mechanischen Eigenschaften der Kombination sind besser als die der Einzelkomponenten.

### Beispiel 4

Coffein-Tabletten mit Methylhydroxyethylcellulose (Tylose® M6)

**[0069]** Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (K) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR), 80 g Tylose® M6 und 3,6 g Mg-Stearat.

**[0070]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10-minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

**[0071]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator; Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

Tabelle 7:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:		
Charge:	A	K
Coffein	160	160

## EP 1 138 321 A2

Tabelle 7: (fortgesetzt)

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:		
Charge:	A	K
Kollidon SR	160	160
Tylose M6	-	40
Mg-Stearat	1,6	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	> 350
Friabilität [%]	0,01	< 0,01

Tabelle 8

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]	
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Tylose 160/40 mg [K]
0	0	0
0,5	10,9	5,7
1	16,9	10,5
1,5	20,7	14,2
2	24,4	17,2
3	29,7	22,7
4	33,9	27,1
6	40,3	35,2
8	46,1	40,4
12	55,8	50,7
16	64,4	60,1

**[0072]** Der geringe Zusatz von Tylose verlangsamt die Freisetzung und verbessert deutlich die mechanischen Eigenschaften.

Beispiel 5

Coffein-Tabletten mit Stearinsäure

**[0073]** Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (L) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR), 40 g Stearinsäure und 3,6 g Mg-Stearat.

**[0074]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

**[0075]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator; Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

## EP 1 138 321 A2

Tabelle 9:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:		
Charge:	A	L
Coffein	160	160
Kollidon SR	160	160
Stearinsäure	-	40
Mg-Stearat	1,6	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	274
Friabilität [%]	0,01	0,02

Tabelle 10

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]	
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Stearinsäure 160/40 mg [L]
0	0	0
0,5	10,9	7,3
1	16,9	11,5
1,5	20,7	14,8
2	24,4	17,2
3	29,7	21,8
4	33,9	24,7
6	40,3	30,0
8	46,1	34,4
12	55,8	43,4
16	64,4	49,7

**[0076]** Der geringe Zusatz von Stearinsäure verlangsamt die Freisetzung des Wirkstoffes deutlich.

Beispiel 6

Propranolol-Tabletten mit Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (Kollicoat® MAE 100 P)

**[0077]** Tablettiermischung (M) bestehend aus 320 g Propranolol-HCl und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR), und 6,4 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (N) bestehend aus 320 g Propranolol-HCl und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 80 g Kollicoat® MAE 100 P und 7,2 g Mg-Stearat.

**[0078]** Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10-minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Rundläuferpresse (Korsch PH 106) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

**[0079]** Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator; Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

# EP 1 138 321 A2

Tabelle 11:

Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:		
Charge:	M	N
Propranolol	160	160
Kollidon SR	160	160
Kollicoat MAE 100P	-	40
Mg-Stearat	3,2	3,6
Bruchfestigkeit [N]	216	271
Friabilität [%]	0,02	0,02

Tabelle 12

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]	
	K.SR 160 mg [M]	K.SR/K. MAE 160/40 mg [N]
0	0	0
0,5	19,4	10,0
1	25,3	15,5
1,5	31,8	18,9
2	38,0	22,4
2,5	41,5	24,6
3	45,8	26,5
4	53,9	30,6
5	59,7	33,4
6	64,2	34,7
7	68,9	36,6
8	71,8	38,2
9	74,8	40,4
10	77,3	41,7
11	79,4	43,7
12	81,8	45,4
16	86,3	51,7

**[0080]** Der Zusatz von Kollicoat® MAE 100P verbessert die mechanischen Eigenschaften und reduziert die Freisetzung.

## Patentansprüche

1. Orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität, enthaltend

a) einen oder mehrere Wirkstoffe

b) einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon

c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusatzstoffe

d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffe.

2. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Verhältnis Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon 6:4 bis 9:1 beträgt.

3. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 eingesetzt wird.

4. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich bei den Darreichungsformen um Tabletten, Extrudate, Pellets oder Granulate handelt.

5. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein wasserlösliches oder wasserunlösliches retardierendes Coating auf die orale Darreichungsform aufgebracht wird.

6. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die wasserlöslichen bzw. lipophilen Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der: Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen, sowie Salzen davon.

7. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die wasserlöslichen quellenden Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der: Alginate, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan, Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, abgebaute Stärke, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere, sowie Salzen davon.

8. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die lipophilen Zusatzstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe der: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymere insbesondere Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäure wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.

9. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie mittels Direktverpressung, Extrusion, Schmelzextrusion, Pelletierung, Kompaktierung, Feuchtgranulierung hergestellt werden.

10. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** als übliche Hilfsstoffe Bindemittel, Streckmittel/Füllstoffe, Sprengmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formentrennmittel, Aromen und Süßstoffe eingesetzt werden.

11. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in einem Anteil von 10 bis 80 %, bezogen auf das Tablettengesamtgewicht, vorliegt.

12. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** die wasserlöslichen Polymere und/oder die lipophilen Zusatzstoffe in einem Anteil von 1 bis 40 %, bezogen auf das Tablettengesamtgewicht, vorliegen.

13. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** als wasserlös-

liche Polymere Hydroxypropylmethylcellulosen eingesetzt werden.

14. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als wasserlösliche Polymere Polyvinylpyrrolidone oder Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere eingesetzt werden.

15. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich um eine Manteltablette mit wirkstoffreichem Kern handelt.

16. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie als Wirkstoffe Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente oder pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

17. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie als Wirkstoffe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet, daß** der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmika, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulation, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelminthika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

19. Arzneimittel zur verzögerten Wirkstofffreisetzung, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich um eine orale Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 handelt.

20. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der Patentansprüche 1 bis 17 zur Herstellung von Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

21. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, zur verzögerten Wirkstofffreisetzung von Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffen, Vitaminen, Mineralstoffen oder Spurenelementen.



US 20010038852A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**  
**Kolter et al.**(10) **Pub. No.: US 2001/0038852 A1**(43) **Pub. Date: Nov. 8, 2001**(54) **SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH  
DELAYED RELEASE OF ACTIVE  
INGREDIENT AND HIGH MECHANICAL  
STABILITY**(76) **Inventors: Karl Kolter, Limburgerhof (DE);  
Michael Schonerr, Frankenthal (DE);  
Hermann Ascherl, Dirmstein (DE)**

Correspondence Address:

**Herbert B. Keil  
KEIL & WEINKAUF  
1101 Connecticut Ave., N. W.  
Washington, DC 20036 (US)**(21) **Appl. No.: 09/811,546**(22) **Filed: Mar. 20, 2001**(30) **Foreign Application Priority Data**

Mar. 29, 2000 (DE)..... 10015479.4

**Publication Classification**(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61K 9/20**; A61K 9/28;  
A61K 9/14(52) **U.S. Cl.** ..... **424/465**; 424/486(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to oral dosage forms with delayed release of active ingredient and high mechanical stability, comprising

- a) one or more active ingredients
- b) a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone
- c) water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives
- d) and other conventional excipients, and to the use and production thereof.

### **SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH DELAYED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT AND HIGH MECHANICAL STABILITY**

**[0001]** The present invention relates to solid oral dosage forms with delayed release of active ingredient and, at the same time, high mechanical stability, comprising besides a preformulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone also other water-soluble polymers or lipophilic additives.

**[0002]** Slow release dosage forms continue to increase in importance on the one hand because the frequency of administration can be reduced, and on the other hand because they lead to a reduction in the variations in blood levels. The lower maximum blood level may reduce the severity of dose-dependent side effects and thus improve the tolerability for example in the case of drugs. The higher minimum plasma concentration increases the efficacy in particular of active ingredients for which the concentration should not fall below a particular threshold.

**[0003]** The desired protracted/controlled release of active ingredient can be effected by embedding the active ingredient in an inert matrix. Such (slow release) matrix tablets are usually produced by direct compression of the appropriate powder mixture or by previous granulation with subsequent compression. A further possibility for producing single-dose solid matrix shaped articles is provided by the extrusion process. After the compression or extrusion, the plastic composition ("matrix release-slowing means") forms the porous coherent matrix in which the active ingredient(s) are homogeneously dispersed. The matrix formers ("matrix release-slowing means") suitable for this purpose must meet the physicochemical requirements necessary for the appropriate processing technology (especially direct tableting), including good flowability and good compressibility.

**[0004]** The direct tableting process is a relatively simple, low-cost and time-saving process especially for producing drug forms and thus offers the pharmaceutical industry many advantages. In addition, direct tableting can be used to process even heat- and/or moisture-sensitive active ingredients.

**[0005]** The general requirements to be met by an excipient for direct tableting to produce slow-release matrix tablets are accordingly:

**[0006]** good flowability

**[0007]** great plastic deformability

**[0008]** little tendency to desegregation in the tableting mixture

**[0009]** formation of a matrix which is sufficiently mechanically stable for storage, transport and use

**[0010]** good release-slowing potential

**[0011]** release slowing independent of pH, ionic strength, mechanical stress

**[0012]** inert toward all active ingredients hydroxypropylmethylcellulose (Methocel®), which is the excipient employed to date most frequently for matrix tablets, shows the distinct disadvantage of poor flowability, low plasticity and poor compressibility.

**[0013]** Other excipients customary for matrix release slowing are, for example, hydroxypropylcellulose, xanthan and alginic acid. The following problems are evident overall on use of the excipients customary to date for matrix release slowing:

**[0014]** poor flowability

**[0015]** poor compressibility

**[0016]** tendency to stick

**[0017]** unfavorable effect on the active ingredient release profile through influences such as pH, ionic strength and mechanical stress etc.

**[0018]** batch variability with associated change in the product properties, especially with products of natural origin.

**[0019]** Tablets ought to be very mechanically stable because, otherwise, abrasion and breakage occur during further processing, for example during coating and packaging.

**[0020]** Assessment of the erosion stability of matrix slow-release formulations is important in as much as, for example, the peristalsis of the gastrointestinal tract may crucially influence the release characteristics. Particularly in the case of Methocel® with a swelling-controlled release-slowing matrix it would be possible for the swollen polymer layers to be abraded off uncontrollably, for example through friction with food constituents, which is contradictory to controlled matrix release slowing. An in vitro/in vitro correlation is thus extremely doubtful.

**[0021]** Inert matrix formers such as, for example, ethylcellulose, ammoniomethacrylate copolymer (Eudragit® RS or RL), stearyl alcohol and stearic acid likewise show numerous disadvantages such as poor flowability, poor compressibility, tendency to stick, active ingredient release influenced by changes in pH, and batch variability. An additional point is that, due to the high lipophilicity of some of these substances, active ingredients are in part completely enclosed in the matrix, leading to incomplete release of the total dose. This is unacceptable especially on use for drugs.

**[0022]** The formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone is, because it is an intimate mixture of a lipophilic with a hydrophilic polymer, more suitable for release slowing than are the abovementioned substances. Combinations of this type are described in U.S. Pat. No. 5,490,990.

**[0023]** Medicinal substance matrices based on a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone gradually form, during passage through the stomach and intestines, fine pores through which the medicinal substance slowly diffuses out. The inert excipient matrix free of active ingredient is then excreted unchanged with the feces. This means that release of the active ingredient takes place substantially independent of external factors such as degree of filling of the stomach, intestinal motility etc. The diffu

sion-controlled release from such matrices can be described mathematically by the following equation:

$$Q = \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} \pm (2 \cdot A \pm \varepsilon \cdot C_S) \cdot C_S \cdot \sqrt{t}}$$

[0024] The formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone combines great mechanical stability with, at the same time, good slowing of release. The excellent flow properties and the high plasticity make it possible to process tableting mixtures which are otherwise critical. As synthetic product, the disadvantages of a natural product, such as variations in product quality due to batch inhomogeneity, do not of course apply.

[0025] Adjustment of the release of active ingredient must in principle take place individually for each active ingredient because it must be based on the pharmacological, biochemical and physicochemical properties of the active ingredient and the desired duration of action. It is known that release of active ingredient can be modified by increasing or decreasing the proportion of the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone. This possibility of variation does not lead to a satisfactory result for diverse active ingredients. In addition, the size of a tablet is always altered thereby.

[0026] For active ingredients of low solubility a quite small amount of the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone would suffice for release slowing, but the variations in the release from tablet to tablet are quite large because the matrix structure is subject to chance variations, and the mechanical stability of the tablet is poor. Incorporation of a larger amount of the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone would be desirable.

[0027] For other active ingredients, the initial release is somewhat too rapid to be satisfactory, because release from nonswelling matrices obeys the "root t law". It would therefore be desirable to reduce this rapid initial release through admixtures to the tablet formula without losing the advantages of the polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone matrix.

[0028] With active ingredients which are very soluble in water the release from a polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone matrix is often quite fast, and large amounts of polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone are required, which greatly increase the size of the form and make it difficult to swallow. Slowing of release of such substances is at present possible only poorly with this release-slowing means.

[0029] Possibilities for adjusting these release profiles with retention of the matrix and the mechanical stability have not previously been disclosed.

[0030] It is an object of the present invention to develop a solid oral dosage form with delayed release of active ingredient and, at the same time, high mechanical stability.

[0031] We have found that this object is achieved by oral dosage forms with delayed release of active ingredient and high mechanical stability comprising

[0032] a) one or more active ingredients

[0033] b) a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone

[0034] c) water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives

[0035] d) and other conventional excipients.

[0036] The dosage forms are preferably employed for active pharmaceutical ingredients. However, they can also be employed for any other active ingredient for which delayed release is desired.

[0037] It is possible by the addition of water-soluble polymers or lipophilic additives to vary the release within almost any limits with, at the same time, good flowability of the tableting mixture, and great hardness and low friability of the tablets. It is possible by adding low-viscosity, non-swelling water-soluble polymers such as polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers, polyvinylpyrrolidones and derivatives, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers, preferably polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers or maltodextrins, to increase the rate of release of active ingredient.

[0038] These additives are employed in concentrations of from 1 to 40%, preferably from 2 to 30%, based on the total weight of the tablet. This is necessary for very low-dose active ingredients, where the amount of formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone needed to construct the matrix causes excessive slowing of release. This also applies to active ingredients of low solubility, for which although small amounts of release-slowing means lead to delayed release, the construction of the matrix is incomplete and subject to great variations, and the mechanical stability of the tablets is inadequate. This is especially the case when the active ingredient is difficult to compress.

[0039] Nor is it possible to improve decisively the poor flowability of the active ingredient by the small amount of formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone. Increasing the proportion of release-slowing means improves these properties but then leads to an excessive delay in release. The water-soluble nonswelling polymer increases the rate of release and stabilizes it in relation to external influences. The reproducibility is also very much better. Conventional tableting excipients such as lactose, calcium phosphates, sorbitol, mannitol, microcrystalline cellulose or starch are unable or insufficiently able to do this. It is probable that an interaction of the water-soluble polymer with a formulated mixture of the polymers polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone leads to the very stable and reproducible release which is independent of the pressure for compression. The hardness of the tablets and the friability also show excellent values, which are often in fact better than without admixture of water-soluble polymers.

[0040] The friability should be less than 3%, preferably less than 1.5%, particularly preferably less than 1%.

[0041] Water-soluble but swelling, high-viscosity polymers surprisingly lead to slower release. It would have been expected that the inert matrix would be destroyed by the swelling polymer, and the active ingredient would be released more rapidly. The fact that this does not occur probably derives from the great elasticity of the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone. The high-viscosity solution of the water-soluble, swelling polymer which forms in the pores of the matrix blocks them and thus slows down the diffusion of the active ingredient to the

outside. The slowing of release is often greater than through the two components on their own. A synergistic effect is present. An additional point is that the initial release is also reduced through gel formation on the surface, and the release profile is thus "linearized". The mechanical properties of the tablet remain at a very high level.

**[0042]** Water-soluble swelling polymers which can be employed are: alginates, pectins, galactomannans, carrageenans, dextran, curdlan, pullulan, gellan, chitin, gelatin, xanthans, hemicelluloses, cellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, starch derivatives such as carboxymethylstarch, degraded starch, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, acrylic acid/methacrylic acid copolymers. Possible salts of these substances are likewise included.

**[0043]** These additives are employed in concentrations of from 1 to 40%, preferably from 2 to 30%, based on the weight of the tablet.

**[0044]** The release-slowing effect can also be enhanced by fine-particle lipophilic additives. In this case, these additives infiltrate into the pores and channels of the matrix of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone and block them. It is important for the substances to be employed in small particle size because they display only a slight or no effect in coarse form. Lipophilic additives which can be used are both polymers and low molecular weight compounds. The polymers are, however, preferred.

**[0045]** These additives include: cellulose derivatives such as ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, acrylic ester/methacrylic ester copolymers, especially methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymers, ammoniomethacrylate copolymers type A and type B, methacrylic acid/acrylic ester copolymers, in particular methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, fatty alcohols such as stearyl alcohol, fatty acids such as stearic acid, fatty acid esters and fatty alcohol esters, glycerides, waxes, lecithin.

**[0046]** These additives are employed in concentrations of from 1 to 40%, preferably from 2 to 30%, based on the total weight of the tablet.

**[0047]** The formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone is present in the preparations according to the invention in concentrations of from 10 to 80%, preferably from 20 to 60%.

**[0048]** The ratio of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the formulated mixture is between 6:4 and 9:1. Ratios which are not within this range do not show the desired effect in relation to slowing of release and mechanical properties.

**[0049]** The dosage forms according to the invention comprise oral dosage forms such as tablets, extrudates, pellets or granules.

**[0050]** They can be produced by direct compression, extrusion, melt extrusion, pelleting or compaction.

**[0051]** Dry granulation processes and wet granulation processes can also be used.

**[0052]** Smaller shaped articles such as, for example, pellets or microtablets can also be introduced into capsules.

**[0053]** It is, of course, also possible to employ other conventional tableting excipients, for example binders, extenders/fillers, disintegrants, lubricants, flow regulators, dyes, stabilizers such as antioxidants, wetting agents, preservatives, release agents, flavorings and sweeteners.

**[0054]** Lubricants which can be used are stearates of aluminum, calcium, magnesium and tin, and magnesium silicate, silicones and the like.

**[0055]** Examples of possible flow regulators are talc or colloidal silica.

**[0056]** The binder is, for example, microcrystalline cellulose.

**[0057]** Disintegrants can be crosslinked polyvinylpyrrolidone or crosslinked sodium carboxymethylstarch. Stabilizers can be ascorbic acid or tocopherol.

**[0058]** Fillers which can be added are, for example, inorganic fillers such as oxides or magnesium, aluminum, silicon, titanium carbonate or calcium carbonate, calcium phosphates or magnesium phosphates or organic fillers such as lactose, sucrose, sorbitol, mannitol.

**[0059]** Examples of dyes are iron oxides, titanium dioxide, triphenylmethane dyes, azo dyes, quinoline dyes, indigotine dyes, carotenoids for coloring the dosage forms, opacifying agents such as titanium dioxide or talc in order to reduce the transparency to light and to save on dyes.

**[0060]** The dosage forms according to the invention may contain any active ingredient for which delayed release is desired.

**[0061]** The active ingredients preferably employed are food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements, but particularly preferably active pharmaceutical ingredients.

**[0062]** Pharmaceutical formulations of the abovementioned type can be obtained by processing the claimed compounds with active pharmaceutical ingredients by conventional methods and with use of known and novel active ingredients. The active ingredients may moreover come from any area of indications.

**[0063]** Examples which may be mentioned here are the following:

**[0064]** benzodiazepines, antihypertensives, vitamins, cytostatics, anesthetics, neuroleptics, antidepressants, antibiotics, antimycotics, fungicides, chemotherapeutics, urologicals, platelet aggregation inhibitors, sulfonamides, spasmolytics, hormones, immunoglobulins, sera, thyroid therapeutics, psychopharmaceuticals, antiparkinson agents and other antihyperkinetics, ophthalmologicals, neuropathy products, calcium metabolism regulators, muscle relaxants, lipid-lowering agents, liver therapeutics, coronary agents, cardiac agents, immunotherapeutics, regulatory peptides and their inhibitors, hypnotics, sedatives, gynecologicals, anti-gout agents, fibrinolytics, enzyme products and transport proteins, enzyme inhibitors, emetics, perfusion promoters, diuretics, diagnostics, corticoids, cholinergics, biliary therapeutics, antiasthmatics, bronchospasmolytics, beta-receptor blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, arterio-

sclerosis remedies, antiinflammatory agents, anticoagulants, antihypotensives, antihypoglycemics, antifibrinolytics, anti-epileptics, antiemetics, antidotes, antidiabetics, antiarrhythmics, antianemics, antiallergics, anthelmintics, analgesics, analeptics, aldosterone antagonists, weight-reducing agents.

**[0065]** The tablet shape may be varied within wide limits. Thus, biconvex, biplanar, round or polygonal tablets can be produced, as well as oblong or football shapes. The upper limit on size is determined by the swallowability, while the lower limit is determined by machine design limits. Conventional tablet sizes are between 1 and 16 mm, preferably between 2 and 13 mm, in diameter.

**[0066]** It is also possible to produce two-layer or multi-layer tablets in which one layer contains the complete dose of active ingredient or at least has a very large active ingredient content, whereas the other layer has a very large content of the polyvinyl acetate/vinylpyrrolidone combination. It is possible in this way specifically to influence active ingredient release additionally. It is even possible on use of two or more active ingredients to release these at different rates by incorporating them entirely or for the most part separately in individual layers.

**[0067]** A particular embodiment is the production of press-coated tablets in which the core has a very large active ingredient content or may even contain the complete amount of active ingredient, whereas the covering consists to a large extent of the polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone combination. This produces a great slowing of release. This form is particularly suitable for active ingredients which are very soluble in water and are intended to be released very slowly.

**[0068]** The tablets according to the invention can also be produced by melt extrusion and subsequent calendering.

**[0069]** The tablets can be provided in a conventional way with a film coating. This coating may be soluble in water, and then it merely serves to improve the visual appearance or mask an unpleasant odor or taste, but it may also be insoluble in water, and then is used to reduce release of active ingredient further. This is necessary if a very long duration of action is desired. It is possible in principle to employ all pharmaceutically approved coating materials, for example hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 or 606, supplied by Shin-Etsu), hydroxypropylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate, ammoniomethacrylate copolymer (USP), methacrylic acid copolymer type C (USP), butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate/methyl methacrylate copolymer, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone.

**[0070]** The following examples are intended to explain the invention in detail without, however, restricting it thereto.

#### EXAMPLE 1

**[0071]** Caffeine tablets with copolyvidone (Kollidon® VA 64)

**[0072]** Tableting mixture (A) consisting of 320 g of caffeine and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR) and 3.2 g of Mg stearate; tableting mixture (B) consisting of 320 g of caffeine and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2, 80 g of Kollidon® VA 64 (copolymer of vinyl acetate and

vinylpyrrolidone in the ratio 6:4) and 3.6 g of Mg stearate; tableting mixture (C) consisting of 320 g of caffeine and 360 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2, 160 g of Kollidon® VA 64 and 4.2 g of Mg stearate;

**[0073]** Sieving of the individual powder ingredients through an 800  $\mu$ m sieve, mixing in a Turbula mixer for 10 minutes. The respective tablets (10 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in an eccentric press (Korsch EK0) under a pressure of 18 kN.

**[0074]** Determination of the hardness with a Kramer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80 release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 2 h in 0.08 N HCl medium, the changed to pH 6.8 with phosphate buffer solution.

TABLE 1

Composition of the tablet batches [mg]:			
Batch:	A	B	C
Caffeine	160	160	160
Kollidon SR	160	160	180
Kollidon VA64	—	40	80
Mg stearate	1.6	2	1.8
Hardness [N]	295	325	>325
Friability [%]	0.01	<0.01	<0.01

**[0075]**

TABLE 2

Active ingredient release [%]			
Time [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/K.VA 64 160/40 mg [B]	K.SR/K.VA 64 160/80 mg [C]
0	0	0	0
0.5	10.9	15.2	17.5
1	16.9	21.6	22.9
1.5	20.7	25.4	28.0
2.19	24.4	29.5	32.0
3	29.7	35.2	37.8
4	33.9	38.7	41.9
6	40.3	44.8	51.7
8	46.1	51.4	61.0
12	55.8	64.4	74.3
16	64.4	72.7	83.8

**[0076]** Addition of Kollidon® VA 64 increases the rate of release and improves the mechanical properties.

#### EXAMPLE 2

**[0077]** Caffeine tablets with hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

**[0078]** Tableting mixture (A) cf. Ex. 1. Tableting mixture (D) consisting of 320 g of caffeine and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR), 20 g of Methocel® 100M and 3.3 g of Mg stearate; tableting mixture (E) consisting of 320 g of caffeine and 20 g of Methocel K 100 M and 1.7 g of Mg stearate.

**[0079]** Sieving of the individual powder ingredients through an 800  $\mu$ M sieve, mixing in a Turbula mixer for 10

minutes. The respective tablets (10 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in an eccentric press (Korsch EK0) under a pressure of 18 kN.

**[0080]** Determination of the hardness with a Kramer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80 release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 2 h in 0.08 N HCl medium, then changed to pH 6.8 with phosphate buffer solution.

TABLE 3

Composition of the tablet batches [mg]:			
Batch:	A	D	E
Caffeine	160	160	160
Kollidon SR	160	160	—
Methocel K100M	—	10	10
Mg stearate	1.6	1.65	0.85
Hardness [N]	295	305	132
Friability [%]	0.01	0.01	0.18

**[0081]**

TABLE 4

Active ingredient release [%]			
Time [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Methocel 160/10 mg [D]	Methocel 10 mg [E]
0	0	0	0
0.5	9.46	5.0	67.7
1	15.19	8.9	88.0
1.5	18.22	12.5	92.7
2	22.03	16.1	93.2
3	26.61	20.7	94.0
4	31.65	25.6	—
6	39.27	33.5	—
8	46.11	38.7	—
12	58.10	49.5	—
16	67.21	56.9	—

**[0082]** Even a small addition of Methocel® K100 M leads to a reduction in the rate of release with excellent mechanical properties. Tablets with only 10 mg of Methocel® K100 M show no release-slowing effect.

#### EXAMPLE 3

**[0083]** Diclofenac tablets with hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

**[0084]** Tableting mixture (F) consisting of 200 g of diclofenac-Na and 200 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR), 6 g of Mg stearate; tableting mixture (G) consisting of 200 g of diclofenac and 200 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2, 40 g of Methocel® K100 M and 6.0 g of Mg stearate; tableting mixture (H) consisting of 200 g of diclofenac Na and 200 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2, 100 g of Methocel® K 100 M and 6.0 g of Mg stearate. Tableting mixture (I) consisting of 200 g of diclofenac Na and 200 g of Methocel® K 100 M and 6.0 g of Mg stearate.

**[0085]** Sieving of the individual powder ingredients through an 800 µm sieve, mixing in a Turbula mixer for 10

minutes. The respective tablets (8 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in a rotary press (Korsch PH 106) under a pressure of 10 kN.

**[0086]** Determination of the hardness with a Krämer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80 release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 16 h in phosphate buffer solution pH 6.8.

TABLE 5

Composition of the tablet batches [mg]:				
Batch:	F	G	H	I
Diclofenac Na	100	100	100	100
Kollidon SR	100	100	100	—
Methocel K100M	—	20	50	100
Mg stearate	3	3	3	3
Hardness [N]	218	244	270	106
Friability [%]	0.01	0.01	0.01	0.15

**[0087]**

TABLE 6

Active ingredient release [%]				
Time [h]	K.SR 100 mg [F]	K.SR/Methocel 100/20 (mg) [G]	K.SR/Methocel 100/50 mg [H]	Methocel 100 mg [I]
0	0	0	0	0
0.56	5.4	5.0	3.7	33.2
1	11.5	10.8	9.2	61.5
1.5	18.8	16.1	13.8	77.9
2	27.0	21.8	17.4	87.7
3	37.0	31.7	22.5	89.0
4	49.0	42.0	31.3	92.6
6.12	74.1	63.0	41.0	95.5
8	99.8	80.0	53.3	98.3
12	98.9	92.8	67.0	97.9
16	100.0	97.4	79.8	98.5

**[0088]** The release-slowing effect of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone can be increased by Methocel® K 100 M although Methocel® on its own has virtually no release-slowing effect on diclofenac. The mechanical properties of the combination are better than those of the individual components

#### EXAMPLE 4

**[0089]** Caffeine tablets with methylhydroxyethylcellulose (Tylose® M6)

**[0090]** Tableting mixture (A) cf. Ex. 1. Tableting mixture (K) consisting of 320 g of caffeine and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR), 80 g of Tylose® M6 and 3.6 g of Mg stearate.

**[0091]** Sieving of the individual powder ingredients through an 800 µm sieve, mixing in a Turbula mixer for 10 minutes. The respective tablets (10 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in an eccentric press (Korsch EKO) under a pressure of 18 kN.

**[0092]** Determination of the hardness with a Kramer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80

release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 2 h in 0.08 N HCl medium, then changed to pH 6.8 with phosphate buffer solution.

TABLE 7

Composition of the tablet batches [mg]:		
Batch:	A	K
Caffeine	160	160
Kollidon SR	160	160
Tylose M6	—	40
Mg stearate	1.6	1.8
Hardness [N]	295	>350
Friability [%]	0.01	<0.01

[0093]

TABLE 8

Active ingredient release [%]		
Time [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Tylose 160/40 mg [K]
0	0	0
0.5	10.9	5.7
1	16.9	10.5
1.5	20.7	14.2
2	24.4	17.2
3	29.7	22.7
4	33.9	27.1
6	40.3	35.2
8	46.1	40.4
12	55.8	50.7
16	64.4	60.1

[0094] The small addition of Tylose reduces the rate of release and distinctly improves the mechanical properties.

## EXAMPLE 5

[0095] Caffeine tablets with stearic acid

[0096] Tableting mixture (A) cf. Ex. 1. Tableting mixture (L) consisting of 320 g of caffeine and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR), 40 g of stearic acid and 3.6 g of Mg stearate.

[0097] Sieving of the individual powder ingredients through an 800 µm sieve, mixing in a Turbula mixer for 10 minutes. The respective tablets (10 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in an eccentric press (Korsch EKO) under a pressure of 18 kN.

[0098] Determination of the hardness with a Kramer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80 release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 2 h in 0.08 N HCl medium, then changed to pH 6.8 with phosphate buffer solution.

TABLE 9

Composition of the tablet batches [mg]:		
Batch:	A	L
Caffeine	160	160
Kollidon SR	160	160
Stearic acid	—	40
Mg stearate	1.6	1.8
Hardness [N]	295	274
Friability [%]	0.01	0.02

[0099]

TABLE 10

Active ingredient release [%]		
Time [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/stearic acid 160/40 mg [L]
0	0	0
0.5	10.9	7.3
1	16.9	11.5
1.5	20.7	14.8
2	24.4	17.2
3	29.7	21.8
4	33.9	24.7
6	40.3	30.0
8	46.1	34.4
12	55.8	43.4
16	64.4	49.7

[0100] The small addition of stearic acid distinctly reduces the rate of release of the active ingredient.

## EXAMPLE 6

[0101] Propranolol tablets with methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer (Kollicoat® MAE 100 P)

[0102] Tableting mixture (M) consisting of 320 g of Propranolol HCl and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (=Kollidon® SR), and 6.4 g of Mg stearate; tableting mixture (N) consisting of 320 g of propranolol HCl and 320 g of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2, 80 g of Kollicoat® MAE 100 P and 7.2 g of Mg stearate.

[0103] Sieving of the individual powder ingredients through an 800 µm sieve, mixing in a Turbula mixer for 10 minutes. The respective tablets (10 mm, round, biplanar with beveled edge) were compressed in a rotary press (Korsch PH 106) under a pressure of 18 kN.

[0104] Determination of the hardness with a Kramer tablet tester (HAT-TMB), friability in an Erweka Friabilator; release test by USP XXIV method in an Erweka DT80 release apparatus, paddle method, 50 rpm, 0 to 2 h in 0.08 N HCl medium, then changed to pH 6.8 with phosphate buffer solution.

TABLE 11

Composition of the tablet batches [mg]:		
Batch:	M	N
Propranolol	160	160
Kollidon SR	160	160
Kollicoat MAE 100 P	—	40
Mg stearate	3.2	3.6
Hardness [N]	216	271
Friability [%]	0.02	0.02

[0105]

TABLE 12

Time [h]	Active ingredient release [%]	
	K.SR 160 mg [M]	K.SR/K. MAE 160/40 mg [N]
0	0	0
0.5	19.4	10.0
1	25.3	15.5
1.5	31.8	18.9
2	38.0	22.4
2.5	41.5	24.6
3	45.8	26.5
4	53.9	30.6
5	59.7	33.4
6	64.2	34.7
7	68.9	36.6
8	71.8	38.2
9	74.8	40.4
10	77.3	41.7
11	79.4	43.7
12	81.8	45.4
16	86.3	51.7

[0106] The addition of Kollicoat® MAE 100P improves the mechanical properties and reduces the release.

We claim:

1. An oral dosage form with delayed release of active ingredient and high mechanical stability, comprising

- one or more active ingredients
- a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone
- water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives
- and other conventional excipients.

2. An oral dosage form as claimed in claim 1, wherein the ratio of polyvinyl acetate to polyvinylpyrrolidone is from 6:4 to 9:1.

3. An oral dosage form as claimed in either of claims 1 or 2, wherein a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 is employed.

4. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 3, which is a tablet, extrudate, pellet or granulate.

5. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 4, wherein a water-soluble or water-insoluble release-delaying coating is applied to the oral dosage form.

6. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 5, wherein the water-soluble or lipophilic polymers are selected from the group of: polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypropylene block copoly-

mers, polyvinylpyrrolidones and derivatives, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers, preferably polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers or maltodextrins, and salts thereof.

7. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the water-soluble swelling polymers are selected from the group of: alginates, pectins, galactomannans, carrageenans, dextran, curdlan, pullulan, gellan, chitin, gelatin, xanthans, hemicelluloses, cellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, starch derivatives such as carboxymethyl starch, degraded starch, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, acrylic acid/methacrylic acid copolymers, and salts thereof.

8. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the lipophilic additives are selected from the group of: cellulose derivatives such as ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, acrylic ester/methacrylic ester copolymers, in particular methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymers, ammoniomethacrylate copolymer type A and type B, methacrylic acid/acrylic ester copolymers, in particular methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, fatty alcohols such as stearyl alcohol, fatty acids such as stearic acid, fatty acid esters and fatty alcohol esters, glycerides, waxes, lecithin.

9. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 7, which is produced by direct compression, extrusion, melt extrusion, pelleting, compaction, wet granulation.

10. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 8, wherein binders, extenders/fillers, disintegrants, lubricants, flow regulators, dyes, stabilizers such as antioxidants, wetting agents, preservatives, release agents, flavorings and sweeteners are employed as conventional excipients.

11. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 9, wherein the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone is present in a proportion of from 10 to 80% based on the total weight of the tablet.

12. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 10, wherein the water-soluble polymers and/or the lipophilic additives are present in a proportion of from 1 to 40% based on the total weight of the tablet.

13. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 11, wherein hydroxypropylmethylcelluloses are employed as water-soluble polymers.

14. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 12, wherein polyvinylpyrrolidones or vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers are employed as water-soluble polymers.

15. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 14, which is a press-coated tablet whose core is rich in active ingredient.

16. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 15, which comprises as active ingredients food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements or active pharmaceutical ingredients.

17. An oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 16, which comprises active pharmaceutical ingredients as active ingredients.

18. A dosage form as claimed in any of claims 1 to 17, wherein the active pharmaceutical ingredient is selected from the group of benzodiazepines, antihypertensives, vita-

mins, cytostatics, anesthetics, neuroleptics, antidepressants, antibiotics, antimycotics, fungicides, chemotherapeutics, urologicals, platelet aggregation inhibitors, sulfonamides, spasmolytics, hormones, immunoglobulins, sera, thyroid therapeutics, psychopharmaceuticals, antiparkinson agents and other antihyperkinetics, ophthalmologicals, neuropathy products, calcium metabolism regulators, muscle relaxants, lipid-lowering agents, liver therapeutics, coronary agents, cardiac agents, immunotherapeutics, regulatory peptides and their inhibitors, hypnotics, sedatives, gynecologicals, anti-gout agents, fibrinolytics, enzyme products and transport proteins, enzyme inhibitors, emetics, perfusion promoters, diuretics, diagnostics, corticoids, cholinergics, biliary therapeutics, antiasthmatics, bronchospasmolytics, beta-receptor blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, arteriosclerosis remedies, antiinflammatory agents, anticoagulants,

antihypotensives, antihypoglycemics, antifibrinolytics, anti-epileptics, antiemetics, antidotes, antidiabetics, antiarrhythmics, antianemics, antiallergics, anthelmintics, analgesics, analeptics, aldosterone antagonists, weight-reducing agents.

**19.** A drug for delayed release of active ingredient, which is an oral dosage form as claimed in any of claims 1 to 18.

**20.** The use of the oral dosage forms as claimed in any of claims 1 to 17 for producing drugs with delayed release of active ingredient.

**21.** The use of the oral dosage forms as claimed in any of claims 1 to 17 for delayed release of active ingredients which are food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements.

\* \* \* \* \*